

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-270827

(43)Date of publication of application : 02.10.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/4439

A61K 9/20

A61K 9/30

A61K 47/02

A61K 47/12

A61K 47/14

A61K 47/32

A61P 1/04

(21)Application number : 2000-081276

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 23.03.2000

(72)Inventor : MOROSHIMA KENJI  
KIMURA SUSUMU  
SHIMOGAKI NORIO  
NARASAKI RYUICHI  
FUNABASHI HIROSHI  
FUJIOKA MASARU  
ANDO EISHIN  
AOKI SHIGERU  
IWAMOTO KIYOSHI

## (54) BENZIMIDAZOLE COMPOUND-CONTAINING TABLET

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To plan the more physicochemical stabilization of a tablet containing a benzimidazole compound or its physiologically permissible salt.

SOLUTION: The stabilized tablet is obtained by formulating the benzimidazole compound or its physiologically permissible salt and a tablet lubricant other than (1) clospovidone and (2) magnesium stearate.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 13.11.2007

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-270827

(P2001-270827A)

(43) 公開日 平成13年10月2日 (2001.10.2)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/4439	4 C 0 7 6
9/20		9/20	4 C 0 8 6
9/30		9/30	
47/02		47/02	
47/12		47/12	

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-81276(P2000-81276)

(22) 出願日 平成12年3月23日 (2000.3.23)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 諸島 健二

埼玉県本庄市小島264-1

(72) 発明者 木村 進

愛知県尾西市東五条字三味廊40-1 ダイア  
パレス東五条406

(72) 発明者 下垣 紀夫

埼玉県本庄市栄1-5-40

(72) 発明者 奈良崎 竜一

愛知県岩倉市中央町1丁目58番グラント  
ールKA201号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンズイミダゾール系化合物含有錠剤

(57) 【要約】

【目的】 ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する錠剤のより一層の物理化学的安定化を図る。

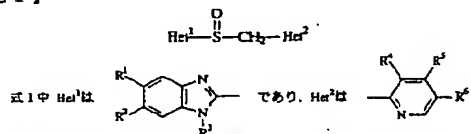
【構成】 ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスポビドン及び2) ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン及び2)ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤

## 【化1】



式1中 Het<sup>1</sup>は、  
 であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同じかまたは異なっていて、水素、メチル及びエチル  
 オロメチンから選択され、R<sup>3</sup>は水素及びナトリウムから選択され、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>お  
 よびR<sup>6</sup>は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロ  
 キン及びトリフルオロメチルから選択される。

【請求項2】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤

【請求項3】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤

【請求項4】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる錠剤に腸溶性皮膜を被覆した安定な錠剤

【請求項5】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる錠剤に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した安定な錠剤

【請求項6】ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール又はそれらの生理学的に許容される塩である請求項1～5のいずれか1項に記載の錠剤

【請求項7】ラベプラゾール又はそのナトリウム塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤

【請求項8】フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤の配合比率が、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する非被覆錠

剤に対して、0.1～10%重量部である請求項3～7のいずれか1項に記載の錠剤

【請求項9】クロスボピドン及び水酸化ナトリウムの配合比率が、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する非被覆錠剤に対して、各々、5～70%重量部、0.2～25%重量部である請求項2～8のいずれか1項に記載の錠剤

【請求項10】ラベプラゾール又はそのナトリウム塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウムを配合してなる安定な錠剤

【請求項11】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合して打錠することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する安定な錠剤の製造方法

【請求項12】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合し打錠後に、腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する安定な錠剤の製造方法

【請求項13】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合し打錠後に、中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する安定な錠剤の製造方法

【請求項14】(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボピドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合する錠剤からのベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の溶出遅延を防止する方法、及び/又は、錠剤の崩壊延長を防止する方法

【請求項15】薬物と、クロスボピドン及びフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合する錠剤からの薬物の溶出遅延を防止する方法、及び/又は、錠剤の崩壊延長を防止する方法

【0001】



## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボビドン及び2)ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩は、いわゆるプロトンポンプの強い阻害作用を有し、胃酸分泌を抑制することにより、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療剤として広く使用されている。一方、ベンズイミダゾール系化合物は化学的に非常に不安定なため、製剤化にあたっては種々の工夫がなされている。例えば、特開昭62-277322号公報にはベンズイミダゾール系化合物にマグネシウム及び/又はカルシウムの塩基性無機塩を配合することを特徴とする安定化された医薬組成物の製法が開示され、特開昭62-258320号公報にはベンズイミダゾール系化合物を含む核部分にアルカリ化合物を配合し、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、又は重合体で水溶性のフィルム形成化合物等により被覆しさらに腸溶性皮膜で被覆する経口医薬製剤が開示されている。さらに、国際公開WO99/53918号公報には、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、アルギニンアスパラギン酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース及びクロスボビドンから選ばれる1種以上の物質を配合してなる製剤(A)、又は、この製剤(A)に腸溶性皮膜を被覆した製剤、又は、製剤(A)に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤が開示されている。具体例として、ラベプラゾール又はその生理学的に許容される塩に、1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる組成物、又は、ラベプラゾール又はその生理学的に許容される塩に、1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に腸溶性皮膜を被覆した製剤、又は、ラベプラゾール又はその生理学的に許容される塩に、1)クロスボビドンと2)水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及び/又は炭酸ナトリウムを配合してなる核に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した製剤が良好な安定性を有することが開示されている。

## 【0003】

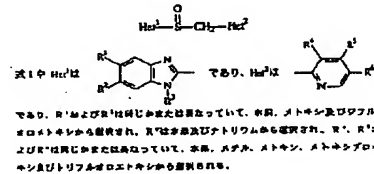
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上記技術によってもベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する製剤における安定性は、十分ではない。また、ベンズイミダゾール系化合物又は

その生理学的に許容される塩にクロスボビドン、又は、クロスボビドンと水酸化ナトリウムを配合してなる錠剤は、錠剤打錠時にステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を配合する場合があるが、粉体造粒時及び打錠時の製造条件の変動や錠剤の保存条件等により、錠剤の崩壊時間の延長や溶出遅延が生じることがあり、改善が求められている。即ち、本発明は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する錠剤のより一層の物理化学的安定化を目的とするものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記構造式(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボビドン及び2)ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤である。

## 【化2】



また、本発明は、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボビドン、2)水酸化ナトリウム及び3)ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤である。本発明における(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に配合する滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤であれば特に限定されず、例えば、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸、硬化油を始めとする種々の油脂が挙げられるが、望ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸であり、特に望ましくは、フマル酸ステアリルナトリウム又はステアリン酸カルシウムである。即ち、本発明は、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボビドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤である。

【0005】また、本発明は、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1)クロスボビドン、2)水酸化ナトリウム及び3)フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる錠剤に腸溶性皮膜を被覆した安定な錠剤である。ベンズイミダゾール系化合物は酸性状態において極めて不安定であり、ベンズイミダゾール系化合物を服用した場合、胃内において胃酸と接触すると直ち

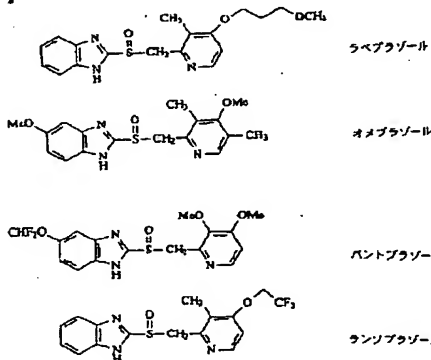


に分解し、その生理活性を失う。したがって、胃内における分解を防ぐためには胃内で溶解しない製剤、すなわちベンズイミダゾール系化合物を含む錠剤に腸溶性の物質を被覆した製剤とする必要があるのである。

【0006】さらに本発明は、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスボビドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる錠剤に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した安定な錠剤である。腸溶性皮膜は一般に酸性物質であるため、ベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。そこでベンズイミダゾール系化合物を含有する核と腸溶性皮膜の中間に、不活性な中間皮膜を施すことができる。ここで不活性とはベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない物質である。不活性な中間皮膜は水溶性高分子、水溶解性若しくは水分散性物質、水不溶性物質のいずれでもよく、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-E、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、エチルセルロース、酢酸ビニル等を挙げることができる。なお、特開平1-290628号公報に開示されているように、水不溶性物質で中間皮膜を施す場合には、皮膜中に水不溶性の微粒子を混合してもよい。

【0007】本発明におけるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールまたはそれらのナトリウム塩、カリウム塩等を挙げることができる。各化合物の構造式を式3に示す。

### 【化3】



【0008】本発明においては、式1で表されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩がラベプラゾールまたはそのナトリウム塩である場合に、特に優れた効果を示す。即ち、本発明は、ラベプラゾール又はそのナトリウム塩と、1) クロスボビドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナ

リウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤である。本発明においては、滑沢剤がフマル酸ステアリルナトリウムである場合に、特に優れた効果を示す。即ち、本発明は、ラベプラゾール又はそのナトリウム塩と、1) クロスボビドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナトリウムを配合してなる安定な錠剤である。

【0009】本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報等に開示される方法により製造することができる。

【0010】本発明におけるフマル酸ステアリルナトリウムは、NF及び/又は医薬品添加物規格収載品であり、市販の製品(日本油脂、三恵薬品)を容易に入手できる。また、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸は日本薬局方収載品である。また、クロスボビドンは医薬品添加物規格に収載されている添加剤である。本発明におけるフマル酸ステアリルナトリウムの配合比率は、特に限定されないが、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する非被覆錠剤に対して、0.1~10%重量部であることが好ましい。また、クロスボビドン、水酸化ナトリウムの配合比率も、特に限定されないが、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する非被覆錠剤に対して、各々、5~70%重量部、0.2~25%重量部であることが好ましい。

【0011】ベンズイミダゾール系化合物は、一般に吸湿性が大きく、加温・加湿保存条件下における分解時には、特に錠剤の着色変化が大きく認められる。また、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩にクロスボビドンと水酸化ナトリウムを配合してなる錠剤は、通常、錠剤打錠時にステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を配合するが、造粒粉体の製造条件の変動や過造粒、滑沢剤の混合時間の変動により、崩壊試験時に、崩壊した錠剤の一部分が崩壊試験液の界面に浮遊したり、錠剤の崩壊時間の延長や錠剤からのベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の溶出遅延が生じることがある。さらに、該錠剤を加温又は加湿条件下で保存すると、錠剤の崩壊時間の延長や錠剤からのベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の溶出遅延がより一段と加速される。本発明は、驚くべきことにこれらの諸問題を解決し、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する錠剤のより一層の物理化学的安定化を目的とするものである。本発明における錠剤は、加温及び/又は加湿保存条件下における含量安定性の向上だけでなく、崩壊した錠剤の一部分が崩壊試験液の界面に浮遊する現象を防ぎ、錠剤からのベンズイミダゾール系化合物又は



その生理学的に許容される塩の溶出遅延や錠剤の経時的な崩壊延長を防止するという極めて顕著な効果を有している。特に、フマル酸ステアリルナトリウムは、水溶性であり崩壊試験や溶出試験に用いる緩衝水溶液中で溶解する為、上記の溶出遅延防止効果や崩壊延長の防止効果は大きく、本発明において最も望ましい配合剤である。

【0012】本発明に係るベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスボピドン及び2) ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤、又は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスボピドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) ステアリン酸マグネシウム以外の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤、又は、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスボピドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合してなる安定な錠剤を製造するには、通常用いられる乳糖、マンニトール等の賦形剤を用いることができる。結合剤は、特に限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースを用いることが望ましい。尚、本発明に係る錠剤において、クロスボピドン及びフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸などの滑沢剤は、平均粒径が数 $\mu\text{m}$ ~50 $\mu\text{m}$ 、好ましくは4 $\mu\text{m}$ ~50 $\mu\text{m}$ の粒径の製品を使用することが好ましい。

【0013】本発明は、また、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩に、1) クロスボピドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合して打錠することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する安定な錠剤の製造方法である。また、本発明は、

(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスボピドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合し打錠後に、腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する安定な錠剤の製造方法である。さらに、本発明は、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスボピドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合し打錠後に、中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆することを特徴とするベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する安定な錠剤の製造方法である。

【0014】本発明は、また、(式1)で示されるベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩と、1) クロスボピドン、2) 水酸化ナトリウム及び3) フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合する錠剤からのベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の溶出遅延を防止する方法、及び/又は、錠剤の崩壊延長を防止する方法である。本発明に係る錠剤においては、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩は物理化学的に安定化されることは言うまでもないが、特に、製造直後及び加温保存下における錠剤からのベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩の溶出遅延及び/又は錠剤の崩壊延長が防止されるという特性を有しているのである。

【0015】本発明は、更に、薬物と、クロスボピドン及びフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合する、錠剤からの薬物の溶出遅延を防止する方法、及び/又は、錠剤の崩壊延長を防止する方法である。薬物は、特に限定されない。

【0016】以下、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩をベンズイミダゾール系化合物と称する。

【0017】本発明に係る組成物又は製剤は、通常用いられる方法により製造することができる。即ち、例えば、ベンズイミダゾール系化合物に、1) クロスボピドン、又は、1) クロスボピドンと2) 水酸化ナトリウムを加え、種々賦形剤を添加して均一に混合して乾式又は湿式造粒を行う。造粒後の造粒物に、3) フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸カルシウム並びにステアリン酸から選ばれる1種類以上の滑沢剤を配合し、必要に応じてクロスボピドン等の崩壊剤を加えて打錠し製造することができる。もちろん、この方法に限定される訳ではない。具体例として、例えば、ベンズイミダゾール系化合物であるラベプラゾールナトリウム10g、クロスボピドン20g、マンニトール42.7g、ヒドロキシプロピルセルロース1.5gを混合し、さらに混合しながらエタノールに溶解又は分散させた水酸化ナトリウム及び/又は水酸化カリウムを徐々に加えて造粒し、乾燥後スピードミル(16メッシュ)にて造粒を行なう。これにフマル酸ステアリルナトリウム0.8gを加えて混合後打錠してラベプラゾールナトリウム10mgを含有する1錠75mgの錠剤を得ることができる。この錠剤に、流動層装置又はパンコーティング装置を用いてクロスボピドンを分散させたヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液を噴霧して中間皮膜を施し、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又は腸溶性メタアクリル酸コポリマーのエタノール溶液又は含水エタノール溶液を噴霧することにより中間皮膜を



施した腸溶錠を製造することができる。

【001.8】

【発明の効果】本発明によると非常に不安定なベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩を含有する錠剤の物理化学的安定化が可能である。その効果例を以下に示す。

## 實驗例

【0019】（１）製造直後の錠剤における崩壊延長の防止効果と優れた錠剤物性

下記に示す実施例1の処方（滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウム1.33%を配合）の錠剤を、打錠圧を1000～1800kgで変化させて調製し、日本薬局方収載の崩壊試験法（日本薬局方第2液）により、製造直後の錠剤の崩壊試験を行なった。また、対照実験として、滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウムの代りに、ステアリン酸マグネシウム（配合量は、1.33%（対照例1）、2.66%（対照例2）の2水準）、フマル酸ステアリルナトリウムとステアリン酸マグネシウムの混合物（配合量は、各々1.33%（対照例3））を各々配合した製剤を、実施例1と同様の方法で調製し、同様の評価を行なった。表1に各処方を、表2に錠剤の崩壊時間を示した。また、下記に示す実施例2の処方（フマル酸ステアリルナトリウム1.47%を配合）の錠剤を、5水準（700、800、900、1000、1100kg）の打錠圧で各々調製し、日本薬局方記載の方法により、錠剤の崩壊試験（n=6）、錠剤重量の評価（n=20）、錠剤厚さの評価（n=20）、錠剤硬度の評価（n=20）を行なった。対照実験として、滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウムの代りにステアリン酸マグネシウムの同量を配合した製剤（対照例4）を、実施例2と同様の方法で調製し、同様の評価を行なった。表3に各処方を、表4に実施例2の処方の錠剤の物性値を、表5に対照例4の処方の錠剤の物性値を、各々示した。

【 0 0 2 0 】

## 【表 1】

成分	電解液	封入液	封入液	封入液
テトラジールナトリウム	10.0	10.0	10.0	10.0
フタニトリール	43.5	43.0	42.0	43.0
クロスビジン	19.0	19.0	19.0	19.0
水酸化ナトリウム	0.5	0.5	0.5	0.5
ヒドロキシナトリウムセルロース	1.5	1.5	1.5	1.5
ナトリウム硫酸ナトリウム	0.5	-	-	1.0
メチルベンゼンナトリウム	-	1.0	3.0	1.0
(合計)	75.0	75.0	75.0	75.0

出力単位: MW

【 0 0 2 1 】

## 【表 2】

打鼓丘 (kg)	宾盛例1	对盛例1	对盛例2	对盛例3
1000	2.3分	3.0分	15分以上	3.3分
1200	3.2分	3.5分	15分以上	4.3分
1400	—	4.5分	—	—
1600	3.8分	4.5分	15分以上	4.8分
1800	—	4.9分	—	—
1900	4.2分	5.1分	15分以上	5.4分

【 0 0 2 2 】

## 【表 3】

品名	5月10日	5月15日	5月20日	5月25日	5月30日
グランドプライドシステム	20.0	23.0	23.0	24.0	20.0
グランドプライドシステム	83.0	87.0	87.0	87.0	83.0
グランドプライドシステム	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
グランドプライドシステム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
グランドプライドシステム	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
グランドプライドシステム	2.2	3.0	3.0	3.0	3.0
グランドプライドシステム	-	2.2	2.2	-	-
グランドプライドシステム	-	-	-	-	-
グランドプライドシステム	-	-	-	-	2.0
(小計)	128.0	140.0	150.0	150.0	150.0

品名	5月10日	5月15日	5月20日	5月25日	5月30日
グランドプライドシステム	6.5-7.4	5.3-6.3	15.2-10.4	8.5-10.3	-

\* ) 破壊した磚石の一部分が崩壊試験機の  
界面に昇着した。

【 0 0 2 3 】

## 【表 4】

打撃力(μg)	700	800	900	1000	1100
前進速度(分)	25	4.1	4.7	5.3	5.1
(μm)	2.5	4.1	4.7	5.3	5.1
3°C	2.6	4.1	4.8	5.4	5.1
	2.6	4.1	4.8	5.4	5.3
	2.0	4.2	4.9	5.5	5.4
	2.9	4.3	5.0	5.7	5.4
原料の質上	同	同	同	同	同
平均値	180.17	149.84	150.38	159.59	150.36
最大値	155.9	152.9	150.9	150.9	152.9
最小値	140.8	140.9	148.3	149.9	147.1
標準偏差	1.30	0.15	1.02	0.35	1.41
変動係数(%)	0.68	0.10	0.68	0.23	0.93
平均値	2.00	2.30	2.40	3.10	3.70
最大値	2.40	2.47	3.83	3.80	3.70
最小値	2.13	3.89	3.80	3.78	3.70
標準偏差	8.073	0.857	0.400	0.419	0.419
平均値(μg)	2.800	6.670	6.46	7.530	7.870
最大値	4.00	8.06	8.06	7.60	8.00
最小値	3.15	5.00	6.00	6.00	6.00
標準偏差	0.014	0.014	0.180	0.242	0.242

【 0 0 2 4 】

## 【表 5】

打圧圧力(kgf)	700	800	900	1000	1100	
前進距離(分)	(mm)	6.6	6.8	7.3	8.3	8.6
(mm)	6.8	7.1	8	8.4	8.6	
37°C	6.7	7.2	8.2	8.3	8.9	
	6.6	7.2	8.2	8.4	9.1	
	7	7.3	8.3	8.8	9.4	
	7.1	7.4	7.8	9.1	9.8	
管線の母上	無し	無し	無し	無し	無し	
平均値	150.32	150.93	151.26	151.65	151.28	
範囲幅(mm)	151.1	152.2	151.5	152.7	152.8	
(n=20)	最小値	149	150	148.5	149.4	148.6
	標準偏差	0.73	0.71	1.20	1.06	1.16
	変動係数(%)	0.49	0.47	0.79	0.70	0.78
管線厚さ(mm)	平均値	3.531	3.875	3.653	3.802	3.744
(n=20)	最大値	3.977	3.98	3.95	3.82	3.78
	最小値	3.390	3.68	3.22	3.79	3.73
	標準偏差	0.018	0.007	0.008	0.009	0.010
管線硬度(kg)	平均値	3.760	4.600	5.11	5.826	5.663
(n=20)	最大値	4.500	4.96	5.70	6.25	6.08
	最小値	3.435	3.36	4.65	5.45	5.24
	標準偏差	0.309	0.184	0.332	0.229	0.194

30 【0025】実施例1の処方の錠剤及び対照例1〜3の処方の錠剤の対比実験の結果、滑沢剤の種類及び添加量にかかわらず、打錠圧の増加に依存して錠剤の崩壊時間の延長が認められた。フマル酸ステアリルナトリウムを含有する錠剤は、打錠圧1800kgの高压力でも崩壊時間は4分以内であり、ステアリン酸マグネシウム（配合量は、1.33%（対照例1）、2.66%（対照例2）の2水準）や、フマル酸ステアリルナトリウムとステアリン酸マグネシウムの混合物を添加した錠剤（対照例3）と比較して、いずれの打錠圧においても短時間で崩壊した。特に、ステアリン酸マグネシウムを2.66%添加した錠剤（対照例2）では、崩壊した錠剤の一部が崩壊試験液の界面に浮遊し、崩壊時間は少なくとも15分以上であった。また、実施例2及び対照例4の処方の錠剤の対比実験の結果、フマル酸ステアリルナトリウム1.47%を配合した錠剤（実施例2）は、ステアリン酸マグネシウム1.47%を配合した錠剤（対照例4）と比較して、どの打錠圧においても錠剤の崩壊は著しく速く、また錠剤硬度も高かった。尚、崩壊した錠剤の一部分が崩壊試験液の界面に浮遊する現象は認められず、また、対比実験における錠剤重量及び錠剤厚さの変

40

50



動の差はなく良好であった。製造直後の錠剤の崩壊性の観点において、本発明におけるフマル酸ステアリルナトリウムを配合した錠剤は、ステアリン酸マグネシウムを配合した錠剤と比較して、より迅速な崩壊特性を有することは明らかである。また、より高い錠剤強度を有することも明白である。

【0026】(2) 加温条件下に保存した錠剤における崩壊延長及び溶出遅延の防止効果

(非被覆錠剤(素錠)) 下記に示す実施例2(滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウム1.47%を配合)、実施例3(滑沢剤としてステアリン酸1.47%を配合)及び実施例4(滑沢剤としてステアリン酸カルシウム1.47%を配合)で得られた非被覆錠剤(素錠)について、日本薬局方収載の崩壊試験(日本薬局方第2液)と溶出試験(日本薬局方第2液900ml、パドル法、50rpm)による評価を行なった。尚、両試験は、各実施例の製造直後の錠剤と60℃で2日間保存した錠剤について行なった。対照実験としては、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムの同量を配合した製剤(対照例4)を、実施例2と同様の方法で調製し、同様の評価を行なった。表3に各処方と崩壊試験の結果を示した。図1に実施例2の製造直後の錠剤の溶出試験の結果を、図2に実施例2を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果を示した。また、図3に実施例3の製造直後の錠剤の溶出試験の結果を、図4に実施例3を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果を示した。さらに、図5に実施例4の製造直後の錠剤の溶出試験の結果を、図6に実施例4を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果を示した。尚、対照例4の製造直後の錠剤と60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果を、各々、図7、図8に示した。

【0027】(素錠に被覆を施した錠剤) また、下記に示す実施例5で得られたフマル酸ステアリルナトリウム1.47%を配合した素錠に中間皮膜を被覆した錠剤、実施例6で得られたフマル酸ステアリルナトリウム1.47%を配合した素錠に中間皮膜を被覆し更に腸溶性皮膜を被覆した錠剤について、日本薬局方収載の崩壊試験(日本薬局方第2液)、溶出試験(日本薬局方第2液900ml、パドル法、50rpm)及び高速液体クロマトグラフィーによる錠剤中の不純物量の評価を行なった。尚、崩壊試験と溶出試験は各実施例の製造直後の錠剤と60℃で2日間保存した錠剤について行ない、HPLC不純物量による安定性評価は各実施例の製造直後の錠剤と70℃で1週間保存した錠剤について行なった。対照実験としては、対照例5(滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムの同量を配合した素錠に中間皮膜を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆した錠剤)の錠剤を、実施例6と同様の方法で調製し、同様の評価を行なった。表6に各処方と崩壊試験の結果を示した。また、図9に実施例4の製造直後の錠剤の溶出試験の結果を、図10に実

施例4を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果を、図11に実施例5の製造直後の錠剤の溶出試験の結果を、図12に実施例5を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果を示した。尚、対照例4の製造直後の錠剤と60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果を、各々、図13と図14に示した。

【0028】

【表6】

試験分	処方	崩壊試験	溶出試験	対照例
崩壊試験	ラベプラゾールナトリウム	20.0	20.0	20.0
	インビトロ	20.0	20.0	20.0
	クロスポビドン	20.0	20.0	20.0
	水酸化ナトリウム	1.0	1.0	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0
中間皮膜	フマル酸ステアリルナトリウム	2.2	2.2	2.2
	ステアリン酸	2.2	2.2	2.2
	ステアリン酸カルシウム	2.2	2.2	2.2
	ステアリン酸	2.2	2.2	2.2
	ステアリン酸カルシウム	2.2	2.2	2.2
腸溶性皮膜	ラベプラゾールナトリウム	12.5	12.5	12.5
	インビトロ	12.5	12.5	12.5
	クロスポビドン	12.5	12.5	12.5
	水酸化ナトリウム	1.0	1.0	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0
崩壊試験	ラベプラゾールナトリウム	12.5	12.5	12.5
	インビトロ	12.5	12.5	12.5
	クロスポビドン	12.5	12.5	12.5
	水酸化ナトリウム	1.0	1.0	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0
溶出試験	ラベプラゾールナトリウム	12.5	12.5	12.5
	インビトロ	12.5	12.5	12.5
	クロスポビドン	12.5	12.5	12.5
	水酸化ナトリウム	1.0	1.0	1.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0

※) 崩壊試験は、崩壊試験機を用いて行った。

【0029】実施例2～4の非被覆錠剤(素錠)及び対照例4の非被覆錠剤(素錠)の比較実験の結果、フマル酸ステアリルナトリウム(実施例2)、ステアリン酸(実施例3)、ステアリン酸カルシウム(実施例4)を配合した錠剤は、60℃で2日間保存しても製造直後の錠剤と比較して崩壊試験及び溶出試験における変化は認められなかった。一方、ステアリン酸マグネシウムを配合した錠剤(対照例4)では、60℃で2日間の保存により、著しい崩壊延長と溶出遅延が観察された。また、素錠に皮膜を被覆した錠剤についても、実施例5～6(滑沢剤としてフマル酸ステアリルナトリウムを配合)及び対照例5(滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを配合)の比較実験の結果、フマル酸ステアリルナトリウムを配合した腸溶性錠剤は、60℃で2日間保存しても製造直後の錠剤と比較して崩壊試験及び溶出試験における変化は認められなかった。一方、ステアリン酸マグネシウムを配合した腸溶性錠剤(対照例5)では、60℃で2日間の保存により、著しい崩壊延長と溶出遅延が観察された。尚、高速液体クロマトグラフィーによる錠剤中のベンズイミダゾール系化合物の不純物量は、実施例6及び対照例5共、70℃で1週間保存しても変化は認められず安定であった。本発明におけるフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸及びステアリン酸カルシウムを配合した錠剤は、加温条件下での保存における崩壊延長の防止効果と溶出遅延の防止効果を有していることは明らかである。

【0030】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

【0031】実施例1

ラベプラゾールナトリウム10gに、クロスポビドン1



9 g、マンニトール43.5 g、ヒドロキシプロピルセルロース1.5 gを各々加え混合しながら、エタノールに溶解させた水酸化ナトリウム0.5 gを徐々に加え攪拌湿式造粒をした。顆粒を乾燥、整粒後にフマル酸ステアリルナトリウム0.5 gを粉添後、打錠してラベプラゾールナトリウムを10mg含む1錠75mgの錠剤を得た。処方を表1に示した。

#### 【0032】実施例2～4

配合する滑沢剤の種類を、各々、フマル酸ステアリルナトリウム（実施例2）、ステアリン酸（実施例3）、ステアリン酸カルシウム（実施例4）に変えて、錠剤を調製した。即ち、ラベプラゾールナトリウム20gにクロスボイドン40g、マンニトール83.8g、ヒドロキシプロピルセルロース3gを各々加え混合しながら、エタノールに溶解させた水酸化ナトリウム1.0gを徐々に加え攪拌湿式造粒をした。顆粒を乾燥、整粒後に、各々、フマル酸ステアリルナトリウム（実施例2）、ステアリン酸（実施例3）、ステアリン酸カルシウム2.2gを粉添後、1200kgの打錠圧で打錠してラベプラゾールナトリウムを20mg含む1錠150mgの錠剤を得た。各処方を表5に示した。

#### 【0033】実施例5

実施例2で得られた錠剤に、流動層造粒装置を用いてエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを含有するエタノール液をコーティングし、皮膜8mgが層積されたラベプラゾールナトリウム20mg含む1錠158mgの錠剤を得た。処方を表5に示した。

#### 【0034】実施例6

実施例5で得られた中間皮膜被覆錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、モノグリセリド、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄及びステアリン酸マグネシウムを含有する含水エタノール液を流動層造粒装置を用いてスプレーし、腸溶性皮膜16mgが被覆されたラベプラゾールナトリウム20mg含む1錠174mgの腸溶錠を得た。処方を表5に示した。

#### 【0035】

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0036】

【図1】実施例2の製造直後の錠剤の溶出試験の結果で\*

ある。

#### 【0037】

【図2】実施例2を60℃で2日間保存した時の溶出試験の結果である。

#### 【0038】

【図3】実施例3の製造直後の錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0039】

【図4】実施例3を60℃で2日間保存した時の溶出試験の結果である。

#### 【0040】

【図5】実施例4の製造直後の錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0041】

【図6】実施例4を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0042】

【図7】対照例4の製造直後の錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0043】

【図8】対照例4を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0044】

【図9】実施例4の製造直後の錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0045】

【図10】実施例4を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0046】

【図11】実施例5の製造直後の錠剤の溶出試験の結果である。

#### 【0047】

【図12】実施例5を60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果である。

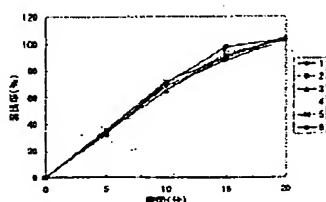
#### 【0048】

【図13】対照例4の製造直後の錠剤の溶出試験の結果である。

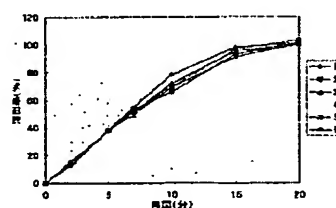
#### 【0049】

【図14】対照例4の60℃で2日間保存した錠剤の溶出試験の結果である。

【図5】

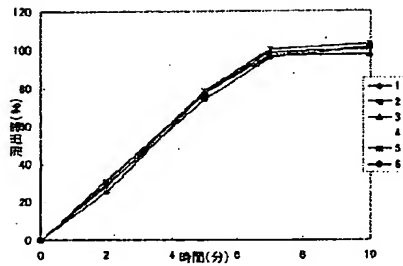


【図6】

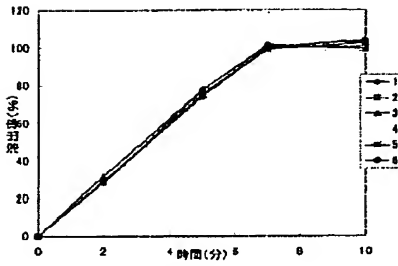




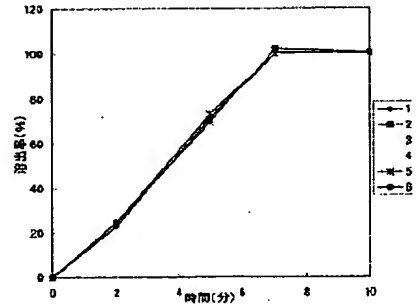
【図1】



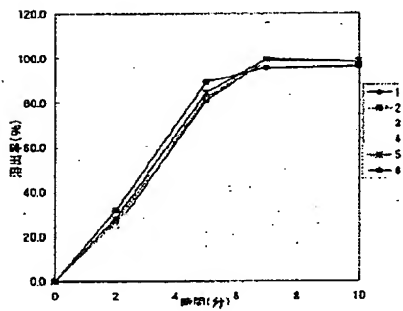
【図2】



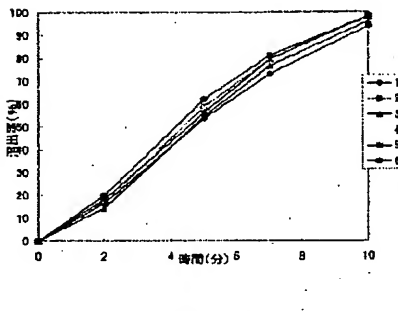
【図3】



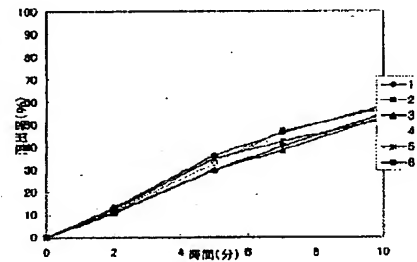
【図4】



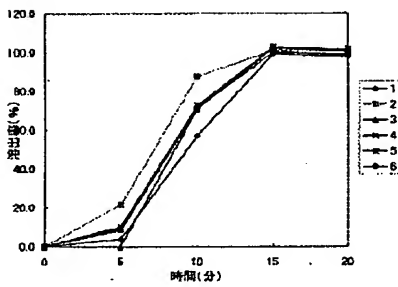
【図7】



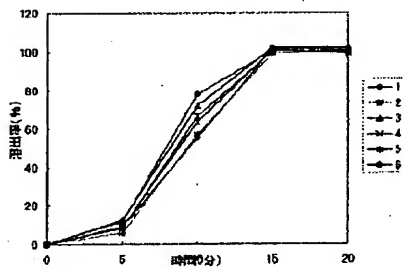
【図8】



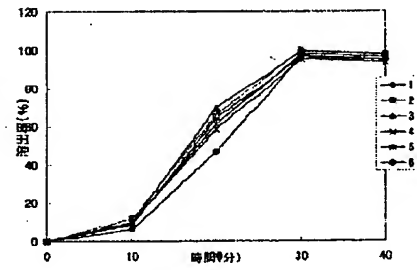
【図10】



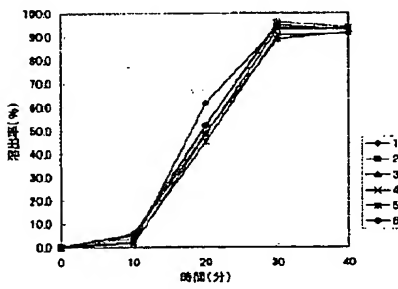
【図9】



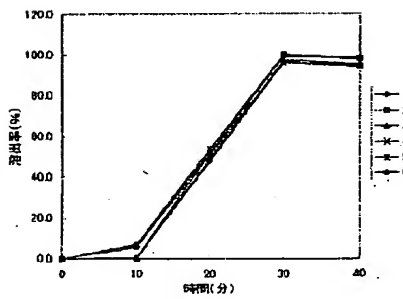
【図11】



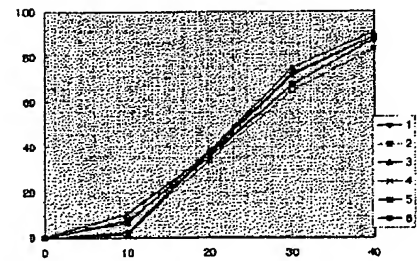
【図13】



【図12】



【図14】





## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 K	47/14	A 6 1 K	47/14
	47/32		47/32
A 6 1 P	1/04	A 6 1 P	1/04
(72) 発明者	船橋 弘 埼玉県本庄市小島南 3-1-16 エーザイ青 雲寮504号	(72) 発明者	青木 茂 岐阜県羽島郡川島町緑町 2丁目15番地
(72) 発明者	藤岡 賢 愛知県一宮市今伊勢町馬寄字舟入39-1 ワイズタウン北館204号室	(72) 発明者	岩本 清 岐阜県各務原市つつじが丘 8-121
(72) 発明者	安藤 英信 岐阜県各務原市蘇原清住町 2-71	F ターム (参考)	4C076 AA45 BB01 CC16 DD27 DD29 DD30 DD38 DD41 DD46 DD47 EE16 EE32 EE33 FF06 FF25 FF33 GG14 GG16 4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 MA02 MA05 NA03 NA13 ZA68